

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE
en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 15 février 2001 (15.02.01)	
Demande internationale no PCT/FR00/01594	Référence du dossier du déposant ou du mandataire ST99019
Date du dépôt international (jour/mois/année) 08 juin 2000 (08.06.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 11 juin 1999 (11.06.99)
Déposant PERRICAUDET, Michel etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

☒ dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

12 décembre 2000 (12.12.00)

☐ dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection ☒ a été faite

☐ n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

no de télécopieur: (41-22) 740.14.35

Fonctionnaire autorisé

Antonia Muller

no de téléphone: (41-22) 338.83.38

FR0001594

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

10/018273

Applicant's or agent's file reference ST99019	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR00/01594	International filing date (day/month/year) 08 June 2000 (08.06.00)	Priority date (day/month/year) 11 June 1999 (11.06.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N 15/12		
Applicant AVENTIS PHARMA S.A.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 12 December 2000 (12.12.00)	Date of completion of this report 12 September 2001 (12.09.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/01594

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

☐ the international application as originally filed.

☒ the description, pages 1-28, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages _____, filed with the letter of _____,
pages _____, filed with the letter of _____.

☒ the claims, Nos. 1-18, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. _____, filed with the letter of _____,
Nos. _____, filed with the letter of _____.

☒ the drawings, sheets/fig 1/7-6/7, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig 7/7, filed with the letter of 26 July 2000 (26.07.2000),
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-18	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-18	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-18	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents:

- D1:** MANDELL ROBERT B ET AL: 'Radioisotope concentrator gene therapy using the sodium/iodide symporter gene.' CANCER RESEARCH FEB. 1, 1999, vol.59, no.3, 1 February 1999 (1999-02-01), pages 661-668, ISSN: 0008-5472 cited in the application
- D2:** WO 94 28152 A (TRANSGENE SA; IMLER JEAN LUC (FR); METHALI MAJID (FR); PAVIRANI AN) 8 December 1994 (1994-12-08) cited in the application.
- D3:** KOVESDI I, BROUGH DE, BRUDER JT, WICKHAM TJ: 'Adenoviral vectors for gene transfer', CURRENT OPINION IN BIOTECHNOLOGY, October 1997, vol.8, no.5, pages 583 to 589.

1. Novelty (PCT Article 33(2))

- 1.1 Claims 1-18 satisfy the requirement of novelty.

2. Inventive step (PCT Article 33(3))

- 2.1 Document D1, which is considered to be the prior art closest to the subject matter of the present application, describes (see entire document) a retroviral vector expressing the Na⁺/I⁻ symporter (NIS) of the rat. Said vector has been used to

transfer the nis gene *in vitro* into tumor cells, giving them the ability to integrate iodine-125. However, the infected cells would rapidly lose the integrated iodine due to lack of iodine organification in the non-thyroid cells, and the level of iodine accumulation in the infected cells did not reach half of that accumulated in a thyroid cell line naturally expressing NIS used as a control. A plurality of tumor cell lines infected by said retrovirus expressing NIS were selectively killed by exposure to iodine 131 at least *in vitro*. That said, the principle according to which cells normally free of NIS can be made sensitive to radiotherapy with iodine 131 by means of gene transfer has already been proven in the prior art, but an *in vivo* use (i.e. in the patient) was still not possible due to the low titers obtained with this type of retrovirus.

The present application differs mainly in the fact that the applicants used adenoviral vectors to express the same gene, obtaining a higher *in vitro* NIS-expression level and, therefore, also an iodine accumulation greater in tumor cells normally free of NIS than in the same thyroid control cells (FRTL-5) used by the authors of D1. Moreover, the NIS gene transfer was carried out *in vivo* in induced tumors, and the enrichment of iodine in said tumors has been demonstrated.

Considering the prior art document D1, the problem that the present invention is intended to solve can therefore be considered to be that of finding better transfer vectors in order to be able to improve NIS expression and to make its expression possible in in

vivo tumors.

D1 mentions that the authors' approach should also be adaptable to other gene transfer methods (page 667, last paragraph). A person skilled in the art knows these methods and, above all, knows the advantages of the adenovirus compared with other viral vectors, in particular the high titers that can be obtained in preparations thereof (10^{11} pfu/ml, thus, several orders of magnitude higher than the retrovirus), the effectiveness of in vivo gene transfer thereof and the strong expression of the transgene obtained. Moreover, its immunogenic features make it advantageous in a destructive therapy, such as that envisaged in oncotherapy. These features are enumerated, for example, in D3, and such defective vectors are described, for example, in D2.

The subject of the present application is therefore obviously derivable from the prior art and does not therefore involve an inventive step.

- 2.2 Concerning the subject matter of the dependent claims, no feature that goes beyond the ordinary technical steps for a person skilled in the art can be identified, and an inventive step cannot therefore be recognized.
- 2.3 Concerning medical use claims and pharmaceutical compositions, such claims can be considered to be inventive only if the vectors used are inventive, which is not the case (see above points).

3. Industrial applicability (PCT Article 33(4))

- 3.1 Claims 1-18 satisfy the requirement of industrial

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 00/01594

applicability.

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

The following remarks are made having regard to PCT Article 6:

- 1.1 The expression "a derivative" in Claims 1 and 9, without reference to an activity/function of said derivative, is open to interpretation. In fact, even very short polypeptides consisting of a few amino acids present in the specific iodine transporter, such as epitopes, fall within the scope of said claim and do not necessarily have the specific iodine transporter activity.
- 1.2 There is a minor inconsistency in Claim 7 because the promoter of metallothioneine (MT-1) is not a viral promoter.
- 1.3 The word "majority" in Claim 9 is vague and relative. Moreover, it does not indicate with respect to which other cells the expression in the tumor cells must be a majority.
- 1.4 It is unclear which novel technical feature has been added in Claim 12 with respect to Claim 11, which already specifies the presence of a deletion of the E1 region **and** the E4 region in the adenovirus concerned.
- 1.5 Concerning Claim 14, despite the presence of two examples, the expression "being involved in a peroxydasic system" does not sufficiently define the technical features of the subject matter concerned, does not provide any functional limit, and is therefore open to interpretation. In a broad interpretation of the claim as worded, even one translation factor is involved in a peroxydasic

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCI/FR 00/01594

VIII. Certain observations on the international application

system because it is responsible for the synthesis
of components of said system.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT



(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or Agent's file reference ST99019	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR00/01594	International filing date (day/month/year) 08/06/2000	Priority date (day/month/year) 11/06/1999
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N15/12		
Applicant AVENTIS PHARMA S.A et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 sheets including this title page.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Instruction 607 of Administrative Instructions of the PCT).

These annexes consist of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:
- I ☒ Basis of the report
 - II ☐ Priority
 - III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV ☐ Lack of unity of invention
 - V ☒ Reasoned statement according to Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - VI ☐ Certain documents cited
 - VII ☐ Certain defects in the international application
 - VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 12/12/2000	Date of completion of this report 12.09.2001
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer: Brenz Verca, S Telephone No. +49 89 2399 7702 

I. Basis of the report

1. This report has been drawn up on the basis of the following elements *(the replacement sheets received by the receiving office in response to an invitation according to Article 14 are considered in the present report as "originally filed" and are not annexed to the report as they contain no amendments (Rules 70.16 and 70.17).):*

Description, pages:

1-28 as originally filed

Claims, No.:

1-18 as originally filed

Drawings, sheets:

1/7-6/7 as originally filed

7/7 received on 26/07/2000 with the letter of 26/07/2000

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages

☐ the claims, Nos.

☐ the drawings, sheets/fig

5. ☐ This report has been written disregarding (some of) the amendments, which were considered as going beyond the description of the invention, as filed, as is indicated below (Rule 70.2(c)):

(All replacement sheets comprising amendments of this nature should be indicated in point 1 and attached to this report).

6. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty	Yes: Claims	1-18
	No: Claims	
Inventive Step	Yes: Claims	
	No: Claims	1-18
Industrial Applicability	Yes: Claims	1-18
	No: Claims	

2. Citations and explanations
see separate sheet

VIII. Certain observations in the international application

The following observations on the clarity of the claims, descriptions, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:
see separate sheet

Section V (Reasoned statement)

Reference is made to the following documents:

- D1:** MANDELL ROBERT B ET AL: "Radioisotope concentrator gene therapy using the sodium/iodide symporter gene." CANCER RESEARCH FEB. 1, 1999, vol. 59, no. 3, 1 February 1999 (1999-02-01), pages 661-668, ISSN: 0008-5472 cited in the application.
- D2:** WO 94 28152 A (TRANSGENE SA; IMLER JEAN LUC (FR); METHALI MAJID (FR); PAVIRANI AN) 8 December 1994 (1994-12-08) cited in the application.
- D3:** KOVESDI I, BROUGH DE, BRUDER JT, WICKHAM TJ: "Adenoviral vectors for gene transfer", CURRENT OPINION IN BIOTECHNOLOGY, October 1997, Vol. 8, no. 5, pages 583 to 589.

1. Novelty (Article 33(2)PCT)

- 1.1 claims 1-18 satisfy the criterion of novelty.

2. Inventive step (Article 33(3) PCT)

- 2.1 Document D1, which is considered as the closest state of the art to the subject matter of the present application, describes (see the whole document) a retroviral vector expressing the rat Na^+/I^- Symporter (NIS). This vector was used for

the transfer of the nis gene in vitro into tumor cells while conferring on them the capacity to incorporate iodine-125. However, the infected cells rapidly lost the incorporated iodine through lack of organification of the iodine in nonthyroid cells and the level of accumulation of iodine in the infected cells did not reach half that accumulated in a thyroid cell line expressing NIS naturally, which was used as a control. Several tumor cell lines infected with this retrovirus expressing NIS were selectively killed by exposure to iodine-131 at least in vitro. That said, the principle as claimed in which cells normally lacking NIS can be made sensitive to radiotherapy with iodine-131 by means of gene transfer has already been proved in the prior art, but an in vivo use (in particular in the patient) remained excluded because of the low titres obtained with a retrovirus of this type.

The difference relative to the present application consists mainly in the fact that the applicants used adenoviral vectors to express the same gene, obtaining a higher level of expression of NIS in vitro and consequently a greater accumulation of iodine in tumor cells normally lacking NIS than

in the same control thyroid cells (FRTL-5) used by the authors of D1. Furthermore, the transfer of the gene for NIS was carried out in vivo on induced tumors and the enrichment of iodine in these tumors was demonstrated.

Considering the prior art document D1, the problem which the present invention proposes to solve can therefore be considered as being to find better transfer vectors in order to be able to improve the expression of NIS and to make its expression possible in tumors in vivo.

It is mentioned in D1 that the approach used by its authors also ought to be applicable to other methods of gene transfer (page 667, last paragraph). Persons skilled in the art know these methods and know in particular the advantages of adenoviruses compared with other viral vectors, in particular as regards the high titres which may be obtained in its preparations (10^{11} pfu/ml, therefore several orders of magnitude higher than retroviruses), their gene transfer efficiency in vivo and the high expression of the transgene obtained. Furthermore, its immunogenic characteristics make it advantageous for a destructive therapy such as that envisaged in

oncotherapy. These characteristics are listed for example in D3 and such defective vectors are for example described in D2.

The subject matter of the present application therefore ensues in an obvious manner from the prior state of the art and consequently does not involve an inventive step.

2.2 As regards the subject matter of the dependent claims, no element going beyond normal technical approaches for persons skilled in the art can be identified and therefore no inventive step can be recognized.

2.4 As regards the medical use claims and the pharmaceutical compositions, such claims can only be considered as being inventive on the condition that the vectors used are, which is not the case (see preceding points).

3. Industrial application (Article 33(4)PCT)

3.1 claims 1-18 satisfy the criterion for industrial application.

Section VIII (certain observations relating to the International application)

The following remarks are made by virtue of Article 6
PCT:

- 1.1 The expression "a derivative" in claims 1 and 9 without any reference to an activity/function exerted by this derivative, is open to interpretation. In fact, even very short polypeptides consisting of a few amino acids present in the specific iodine transporter, such as epitopes, fall within this claim and do not necessarily have a specific iodine transporter activity.
- 1.2 There is a slight incoherence in claim 7, because the metallothionein (MT-1) promoter is not a viral promoter.
- 1.3 The word "predominant" in claim 9 is vague and relative. Also, it is not stated in relation to which other cells the expression in the tumor cells has to be predominant.
- 1.4 It is not clear what novel technical characteristic is added in claim 12 relative to claim 11, which already specifies the presence of a deletion of the E1 region **and** the E4 region in the adenovirus in question.

1.5 As regards claim 14, in spite of the presence of two examples, "being involved in a peroxidase system" does not sufficiently define the technical characteristics of the subject matter in question, gives no functional limit and is therefore open to interpretation. In a broad interpretation of the claim as is formulated, even a translational factor is involved in a peroxidase system, because it is responsible for the synthesis of components of this system.



PCT

REC'D 14 SEP 2001

WFO PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire ST99019	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/01594	Date du dépôt international (jour/mois/année) 08/06/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 11/06/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C12N15/12		
Déposant AVENTIS PHARMA S.A. et al.		
<p>1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend 6 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.</p> <p><input type="checkbox"/> Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).</p> <p>Ces annexes comprennent feuilles.</p>		
<p>3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:</p> <ul style="list-style-type: none">I <input checked="" type="checkbox"/> Base du rapportII <input type="checkbox"/> PrioritéIII <input type="checkbox"/> Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielleIV <input type="checkbox"/> Absence d'unité de l'inventionV <input checked="" type="checkbox"/> Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclarationVI <input type="checkbox"/> Certains documents citésVII <input type="checkbox"/> Irrégularités dans la demande internationaleVIII <input checked="" type="checkbox"/> Observations relatives à la demande internationale		
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 12/12/2000	Date d'achèvement du présent rapport 12.09.2001	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Brenz Verca, S N° de téléphone +49 89 2399 7702 	

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR00/01594

I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

Description, pages:

1-28 version initiale

Revendications, N°:

1-18 version initiale

Dessins, feuilles:

1/7-6/7 version initiale

7/7 reçue(s) le 26/07/2000 avec la lettre du 26/07/2000

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/01594

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n°s :
- ☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-18
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications
	Non : Revendications 1-18
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-18
	Non : Revendications

**2. Citations et explications
voir feuille séparée**

VIII. Observations relatives à la demande internationale

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :
voir feuille séparée

Section V (Déclaration motivée)

Il est fait référence aux documents suivants:

- D1:** MANDELL ROBERT B ET AL: 'Radioisotope concentrator gene therapy using the sodium/iodide symporter gene.' CANCER RESEARCH FEB. 1, 1999, vol. 59, no. 3, 1 février 1999 (1999-02-01), pages 661-668, ISSN: 0008-5472 cité dans la demande
- D2:** WO 94 28152 A (TRANSGENE SA ;IMLER JEAN LUC (FR); METHALI MAJID (FR); PAVIRANI AN) 8 décembre 1994 (1994-12-08) cité dans la demande.
- D3:** KOVESDI I, BROUGH DE, BRUDER JT, WICKHAM TJ: 'Adenoviral vectors for gene transfer', CURRENT OPINION IN BIOTECHNOLOGY, Octobre 1997, Vol. 8, no. 5, pages 583 à 589.

1. Nouveauté (Article 33(2) PCT)

- 1.1 Les revendications 1-18 satisfont le critère de nouveauté.

2. Activité inventive (Article 33(3) PCT)

- 2.1 Le document D1, qui est considéré comme étant l'état de la technique le plus proche de l'objet de la présente demande, décrit (voir tout le document) un vecteur rétroviral exprimant le symporteur Na⁺/I⁻ (NIS) du rat. Ce vecteur a été utilisé pour le transfert du gène nis in vitro dans des cellules tumorales en leur conférant la capacité d'incorporer de l'iode 125. Toutefois, les cellules infectées perdaient rapidement l'iode incorporé faute d'organification de l'iode au niveau des cellules non-thyroïdiennes et le niveau d'accumulation de l'iode dans les cellules infectées n'atteignait pas la moitié de celui accumulé dans une lignée de cellules thyroïdiennes exprimant NIS de façon naturelle utilisée comme contrôle. Plusieurs lignées de cellules tumorales infectées par ce rétrovirus exprimant NIS ont été sélectivement tuées par exposition à de l'iode 131 au moins in vitro. Cela dit, le principe selon lequel des cellules normalement dépourvues de NIS peuvent être rendues sensibles à la radiothérapie avec de l'iode 131 au moyen du transfert de gène a déjà été prouvé dans l'art antérieur, mais une utilisation in vivo (notamment dans le patient) restait exclue à cause des faibles titres obtenus avec un rétrovirus de ce type.

La différence par rapport à la présente demande consiste principalement dans le fait que les demandeurs ont utilisé des vecteurs adénoviraux pour exprimer le même

gène, en obtenant un niveau d'expression de NIS plus élevé in vitro et par conséquent aussi une accumulation d'iode plus forte dans des cellules tumorales normalement dépourvues de NIS que dans les mêmes cellules de contrôle thyroïdiennes (FRTL-5) utilisées par les auteurs de D1. De plus, le transfert du gène pour NIS a été effectué in vivo sur des tumeurs induites et l'enrichissement de l'iode dans ces tumeurs a été démontré.

En considérant le document de l'art antérieur D1, le problème que se propose de résoudre la présente invention peut donc être considéré comme étant de trouver de meilleurs vecteurs de transfert afin de pouvoir améliorer l'expression du NIS et rendre possible son expression dans des tumeurs in vivo.

Il est mentionné dans D1 que l'approche utilisée par ses auteurs devrait être adaptable aussi à d'autres méthodes de transfert de gènes (page 667, dernier alinéa). L'homme du métier connaît ces méthodes et surtout connaît les avantages de l'adénovirus par rapport aux autres vecteurs viraux en particulier en ce qui concerne les forts titres qui peuvent être obtenus dans ses préparations (10^{11} pfu/ml, donc plusieurs ordres de grandeur de plus que les rétrovirus), leur efficacité de transfert de gènes in vivo et la forte expression du transgène obtenue. De plus, ses caractéristiques immunogéniques le rendent intéressant pour une thérapie destructive comme celle envisagée dans l'oncothérapie. Ces caractéristiques sont énumérées par exemple dans D3 et de tels vecteurs défectifs sont par exemple décrits dans D2.

Le sujet de la présente demande découle donc de façon évidente de l'état de la technique antérieur et n'implique par conséquent pas d'activité inventive.

- 2.2 Pour ce qui concerne l'objet des revendications dépendantes, aucun élément qui va au-delà des démarches techniques normales pour la personne du métier ne peut être identifié et donc aucune activité inventive ne peut être reconnue.
- 2.4 En ce qui concerne les revendications d'utilisation médicale et les compositions pharmaceutiques, de telles revendications ne peuvent être considérées comme inventives qu'à condition que les vecteurs utilisés le soient, ce qui n'est pas le cas (voir points précédents).

3. Application industrielle (Article 33(4) PCT)

- 3.1 Les revendications 1-18 satisfont le critère d'application industrielle.

Section VIII (Certaines observations concernant la demande internationale)

Les remarques suivantes sont faites en vertu de l'Article 6 PCT:

- 1.1 L'expression "un dérivé" dans les revendications 1 et 9 sans aucune référence à une activité/fonction exercée par ce dérivé, est ouverte à interprétation. En fait, même des polypeptides très courts consistant en quelques acides aminés présents dans le transporteur spécifique de l'iode, tel que des épitopes, tombent dans cette revendication et n'ont pas forcément l'activité de transporteur spécifique de l'iode.
- 1.2 Il y a une petite incohérence dans la revendication 7, car le promoteur de la métallothioneine (MT-1) n'est pas un promoteur viral.
- 1.3 Le mot "majoritaire" dans la revendication 9 est vague et relatif. Aussi il n'est pas mentionné par rapport à quelles autres cellules l'expression dans les cellules tumorales doit être majoritaire.
- 1.4 Il n'est pas clair quelle nouvelle caractéristique technique est rajoutée dans la revendication 12 par rapport à la revendication 11, qui déjà spécifie la présence d'une délétion de la région E1 et la région E4 dans l'adénovirus en question.
- 1.5 Pour ce qui concerne la revendication 14, malgré la présence de deux exemples, "être impliqué dans un système peroxydasique" ne définit pas suffisamment les caractéristiques techniques de l'objet concerné, ne donne aucune limite fonctionnelle et est donc ouvert à interprétation. Dans une interprétation large de la revendication telle qu'elle est formulée, même un facteur de traduction est impliqué dans un système peroxydasique, car il est responsable de la synthèse de composantes de ce système.

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire ST99019	POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après A DONNER	
Demande internationale n° PCT/FR 00/ 01594	Date du dépôt international(jour/mois/année) 08/06/2000	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 11/06/1999
Déposant AVENTIS PHARMA S.A.		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

- a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.
- ☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.
- b. En ce qui concerne **les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :
- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).
3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le titre,

- ☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.
- ☐ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'abrégé,

- ☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant
- ☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°

- ☐ suggérée par le déposant.
- ☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.
- ☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☒ Aucune des figures n'est à publier.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. internationale No

PCT/FR 00/01594

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C12N15/12 C12N15/86 A61K48/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

MEDLINE, CHEM ABS Data, BIOSIS, WPI Data, PAJ, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>MANDELL ROBERT B ET AL: "Radioisotope concentrator gene therapy using the sodium/iodide symporter gene." CANCER RESEARCH FEB. 1, 1999, vol. 59, no. 3, 1 février 1999 (1999-02-01), pages 661-668, XP002134372 ISSN: 0008-5472 cité dans la demande page 661 abrégé page 663, alinéa 2 -page 664, alinéa 1 page 665, alinéa 1 -page 667, alinéa 3 --- -/--</p>	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

11 décembre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

09. 01. 2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Sitch, W

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>MANDELL R ET AL: "Gene therapy of cancer by retroviral transfer and expression of the rat sodium/iodide symporter (NIS)." EIGHTY-EIGHTH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH; SAN DIEGO, CALIFORNIA, USA; APRIL 12-16, 1997, vol. 38, 1997, page 381 XP002134373 Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 1997 ISSN: 0197-016X * abrégé #2557 *</p> <p>---</p>	
A	<p>WO 94 28152 A (TRANSGENE SA ;IMLER JEAN LUC (FR); METHALI MAJID (FR); PAVIRANI AN) 8 décembre 1994 (1994-12-08) cité dans la demande page 5, ligne 11 -page 12, ligne 20</p> <p>---</p>	
X	<p>DATABASE BIOSIS [en ligne] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; mai 2000 (2000-05) CHO J -Y ET AL: "Expression and activity of human Na⁺/I⁻ symporter in human glioma cells by adenovirus-mediated gene delivery." Database accession no. PREV200000254369 XP002155151 abrégé & GENE THERAPY, vol. 7, no. 9, mai 2000 (2000-05), pages 740-749, ISSN: 0969-7128</p> <p>-----</p>	1-18

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres des familles de brevets

Dem. internationale No

PCT/FR 00/01594

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9428152 A	08-12-1994	FR 2705686 A	02-12-1994
		AT 196502 T	15-10-2000
		AU 710962 B	30-09-1999
		AU 5625198 A	07-05-1998
		AU 6850394 A	20-12-1994
		CA 2141212 A	08-12-1994
		DE 69425989 D	26-10-2000
		DE 919627 T	20-04-2000
		EP 0652968 A	17-05-1995
		EP 0919624 A	02-06-1999
		EP 0919625 A	02-06-1999
		EP 0919626 A	02-06-1999
		EP 0919627 A	02-06-1999
		JP 7509616 T	26-10-1995
		SG 55199 A	21-12-1998
		US 6040174 A	21-03-2000
		US 6133028 A	17-10-2000

(19) World Intellectual Property Organization

International Bureau

WIPO

(43) International publication date

21 December 2000 (21.12.2000)

PCT

(10) International publication number

WO 00/76450 A2

(51) International patent classification⁷: A61K

(21) International application number: PCT/FR00/01594

(22) International filing date: 8 June 2000 (08.06.2000)

(25) Language of filing: French

(26) Language of publication: French

(30) Data relating to the priority:
99/07,449 11 June 1999 (11.06.1999) FR(71) Applicant (for all designated States except US):
AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (US only): PERRICAUDET, Michel [FR/FR]; 31, rue de Chartres, F-28320 Ecrosnes (FR). SCHLUMBERGER, Martin [FR/FR]; 168, rue Galliéni, F-92100 Boulogne Billancourt (FR). YEH, Patrice [FR/FR]; 48, allée de la Pointe Genete, F-91190 Gif sur Yvette (FR). BOLAND-AUGE, Anne [FR/FR]; 109, rue de Chevilly, F-94240 L'Hay-les-Roses (FR).

(74) Representative: DERNONCOUR, Roxane; Aventis Pharma S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-92165 Antony Cedex (FR).

(81) Designated states (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated states (regional): ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- Without the International Search Report and to be republished once the report has been received.

For an explanation of the two-letter codes and the other abbreviations, reference is made to the explanations ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") at the beginning of each regular edition of the PCT Gazette.

(54) Title: RECOMBINANT ADENOVIRUSES FOR THE SODIUM/IODIDE SYMPORTER (NIS)

(54) Titre: ADENOVIRUS RECOMBINANTS CODANT POUR LE TRANSPORTEUR SPECIFIQUE DE L'IODE (NIS)

(57) Abstract: The invention concerns the field of gene therapy and the treatment of tumours. More particularly, the invention concerns the insertion of a gene coding for the iodine specific carrier (Na⁺/I⁻ symporter) (NIS) in tumour cells using an adenoviral vector to promote the accumulation of iodine in said cells. The invention also concerns the defective recombinant adenoviruses for replication comprising the *nis* gene and the use of said vectors in a method for treating cancers combining *nis* gene transfer into tumour cells and metabolic radiotherapy.(57) Abrégé: La présente invention concerne le domaine de la thérapie génique et le traitement des tumeurs. L'invention concerne plus particulièrement l'introduction d'un gène codant pour le transporteur spécifique de l'iode (Na⁺/I⁻ Symporteur) NIS dans des cellules tumorales au moyen d'un vecteur adénoviral pour favoriser l'accumulation d'iode dans ces cellules. L'invention concerne également les adénovirus recombinants défectifs pour la réplication comprenant le gène *nis* et l'utilisation de ces vecteurs dans une méthode de traitement des cancers associant le transfert du gène *nis* dans des cellules tumorales et la radiothérapie métabolique.